

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskuler/*cardiovascular disease* (CVD) merupakan penyebab kematian utama diseluruh dunia. Faktor resiko yang menyebabkan CVD termasuk merokok, hipertensi, dislipidemia, hiperinsulinemia dan obesitas dan kondisi ini dikenal sebagai syndrome metabolik. Pada tahun 2001, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III mendefinisikan sindrom metabolik sebagai faktor risiko independen untuk atherosclerosis. Peningkatan prevalensi obesitas sebanding dengan sindroma metabolik, didapatkan sangat berhubungan dengan risiko CVD (Franssen *et al.*, 2011). Obesitas merupakan akumulasi massa jaringan lemak tubuh yang berlebihan/ abnormal yang disebabkan keseimbangan energi positif dan penambahan berat badan yang melebihi berat badan normal sehingga menyebabkan gangguan kesehatan (Silventoinen *et al.*, 2010). Distribusi lemak yang berlebihan akibat peningkatan berat badan atau obesitas mempengaruhi berbagai risiko komorbiditas. Obesitas merupakan masalah kesehatan multifaktorial seperti faktor genetik, faktor lingkungan dan faktor diet (Seidell, 2007; Albuquerque *et al.*, 2015). Faktor genetik termasuk polimorfisme menjadi salah satu faktor pemicu obesitas dan komorbiditasnya (Sinha and Kling, 2008).

Prevalensi obesitas diseluruh dunia meningkat dua kali lipat dalam dua dekade terakhir (de Onis *et al.*, 2010). Setiap tahunnya terjadi

peningkatan di berbagai negara. Perubahan gaya hidup yang berkembang dan sedang mengalami transisi diet termasuk di Indonesia, membuat angka kejadian obesitas meningkat dari tahun ke tahun. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan bahwa 32,9 persen orang dewasa berumur ≥ 15 tahun mengalami obesitas dan 26,6 persen mengalami obesitas sentral (Banlitbangkes, 2014).

Obesitas sentral adalah kondisi dimana terjadi kelebihan akumulasi lemak khususnya di viseral abdominal (Hill *et al.*, 2009). Obesitas sentral lebih kuat hubungannya dengan risiko kesehatan dibandingkan dengan obesitas umum (Lee *et al.*, 2014). Prevalensi obesitas sentral pada negara Asia seperti di China 16,1 persen pada laki-laki. Prevalensi obesitas sentral di Indonesia tertinggi terdapat di Kota DKI Jakarta sebesar 40 persen pada laki-laki dan wanita, dan di Sulawesi Utara sebesar 38,5 persen. Prevalensi obesitas sentral di Lampung sebesar 20 persen pada laki-laki dan wanita (Banlitbangkes, 2014). Jenis aktifitas harian yang mempengaruhi pemasukan dan pengeluaran energi juga berhubungan dengan risiko obesitas, seperti pekerjaan pegawai negeri, pegawai BUMN/swasta, pedagang jasa berisiko lebih besar untuk mengalami obesitas sentral (Sugianti *et al.*, 2009).

Komorbiditas pada obesitas sentral lebih tinggi dibandingkan obesitas general. Hal ini disebabkan peningkatan komposisi akumulasi *white adipose tissue* (WAT) yang berlebihan terutama di jaringan viseral abdomen dibandingkan distribusi *brown adipose tissue* (BAT) yang ditemukan terutama pada jaringan lemak subkutan. Sel adiposit dalam

WAT memproduksi sejumlah besar faktor yang berperan sebagai sinyal feedback untuk meregulasi metabolisme jaringan adipose (Fruchbeck *et al.*, 2001; Seidell, 2007; Saely *et al.*, 2011; Jeffery *et al.*, 2016). Kondisi yang menyertai, yang dihubungkan dengan obesitas dan semakin dipengaruhi secara negatif dengan sekresi beragam adipokin inflamasi terutama oleh sel adiposit WAT dalam depot jaringan lemak visceral yang meningkat pada pasien obesitas sentral (Redinger, 2007; Tchernof and Despres, 2013). Pada penderita obesitas sentral, akibat peningkatan distribusi WAT terjadi penurunan sekresi adiponektin dari sel adiposit dan peningkatan sekresi beragam famili sitokin yang bersifat proinflamasi dan proatherotrombosis seperti leptin, *tumor necrotic factor- α* (TNF- α) dan *interleukin-6* (IL-6). Sel adiposit juga mensekresi berbagai regulator penting metabolisme lipoprotein, seperti *lipoprotein lipase* (LPL), *apolipoprotein E* (ApoE), dan *cholesteryl ester transfer protein* (CETP). Peningkatan jumlah produk sekresi adiposit termasuk juga *angiotensinogen* (AT), *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), *tissue factor*, dan *transforming growth factor- β* (TGF- β) yang berperan sebagai pro simpatomimetik dan prokoagulan. *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang berhubungan dengan stress oksidatif. Semua sekresi ini pada akhirnya mengembangkan gangguan metabolisme (Fruchbeck *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2014).

Berbagai komorbiditas pada obesitas terjadi akibat peningkatan respon inflamasi, atherogenesis dan resistensi insulin dan menyebabkan peningkatan kejadian dislipidemia, sindrom metabolik, atherosklerosis,

penyakit kardiovaskuler, diabetes mellitus tipe-2, batu empedu, gangguan fungsi pulmonal, dan hipertensi (Redinger, 2007; Tchernof and Despres, 2013). Dislipidemia sendiri ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, *very low density lipoprotein cholesterol* (VLDL-C), *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), *triglyceride* (TG) dan penurunan *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) (Bamba and Rader, 2007; Basak, 2013). Di Amerika Serikat data dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (1996-2006) menunjukkan, prevalensi dislipidemia meningkat sesuai dengan status berat badan (Franssen *et al.*, 2011).

Pada obesitas sentral, gangguan metabolik yang mendasari terjadinya dislipidemia atherogenik diakibatkan perubahan profil lipid pada obesitas dan resistensi insulin dimana terjadi peningkatan metabolisme lipoprotein kaya trigliserida pada jaringan lemak visceral abdomen baik yang berada dalam omental maupun mesenterik memicu proses lipotoksisitas. Secara klinis, ditemukannya hipertrigliseridemia dan HDL-C yang rendah (Bamba *and* Rader, 2007; Tchernof and Despres, 2013). Fenotipe dislipidemia yang sering ditemukan pada obesitas ditandai dengan peningkatan kadar TG, penurunan kadar HDL-C, dan perubahan dari komposisi LDL-C menjadi lebih bersifat atherogenik yaitu peningkatan kadar *small-dense particle* (SD LDL *particle*), ini didefinisikan sebagai dislipidemia atherogenik (Austin *et al.*, 1990; Musunuru, 2010). Dislipidemia atherogenik atau dikenal *triad lipid* dikenalkan oleh Austin, 1990, menggambarkan suatu bentuk dislipidemia,

yang terdiri dari tiga abnormalitas lipid yaitu: peningkatan kadar trigliserida, penurunan kolesterol HDL-C dan peningkatan kadar partikel SD LDL (Rizzo *and* Berneis, 2005; Poirier *et al.*, 2006; Musunuru *et al.*, 2010). Dislipidemia aterogenik secara khas ditemukan pada pasien dengan obesitas, sindrom metabolik, resistensi insulin, dan dan diabetes mellitus tipe 2 yang menjadi penanda penting peningkatan risiko *cardiovascular disease* (CVD) pada penderitanya (Musunuru *et al.*, 2010).

Peningkatan lipolisis dari trigliserida pada jaringan adipose di WAT dan pelepasan *non esterified fatty acid* (NEFA) akibat lipotoksisitas pada obesitas sentral menyebabkan peningkatan sintesis, sekresi, dan penurunan bersihan lipoprotein kaya trigliserida seperti kilomikron, VLDL, IDL dan LDL menyebabkan peningkatan kadar TG sirkulasi (hipertrigliseridemia). Peningkatan enzim *cholesteryl acyl transferase protein* (CETP) yang memfasilitasi perpindahan kolesesterol ester dari HDL-C ke lipoprotein kaya TG (kilomikron, VLDL), memicu pembentukan HDL kaya TG yang sensitif hepatic lipase dan menyebabkan peningkatan hidrolisis partikel HDL-C oleh *hepatic lipase* sehingga terjadi penghancuran partikel HDL-C berlebihan dan penurunan kadar HDL-C dalam sirkulasi (Despres *et al.*, 2000; Bamba, 2007; Franssen *et al.*, 2011). Pada pasien obesitas sentral, partikel HDL juga ukurannya menjadi kecil (*small HDL*) karena adanya hipertrigliseridemia yang mengganggu fungsinya dalam *reverse cholesterol transport* (RCT). Total dan kadar LDL-C umumnya relatif dalam range normal kecuali kelainan terkait

muncul kondisi resistensi insulin dan sindrom metabolik (Rizzo *and* Berneis, 2005; Bamba, 2007).

Analisis segregasi berbasis keluarga menunjukkan bahwa fenotipe lipoprotein atherogenik memiliki dasar genetik yang kuat yang mencerminkan kontribusi dari banyak gen. *Peroxisome proliferator-activated receptor- α* (PPARA) (rs 1800206) adalah anggota superfamily besar reseptor hormon inti yang berperan sebagai faktor transkripsi gen. Gen PPARA teraktifasi akibat pengikatan receptornya dengan ligand endogen seperti asam lemak (FA) rantai panjang/ *long chain fatty acid* (LCAT) dari asam lemak jenuh/ *saturated fatty acid* (SFA), asam lemak tidak jenuh/ *unsaturated fatty acid* (USFA) dan eicosanoid, ataupun ligand eksogen obat-obat hipolipidemik seperti fibrat, fenofibrat, dan *non steroid anti inflammatory drugs* (NSAID) bahkan bisa keduanya (Rakhshandehroo *et al.*, 2010; Alsaleh *et al.*, 2012). Gen PPARA merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam metabolisme lemak mempengaruhi pembentukan, mobilisasi, ambilan dan bersihan dari berbagai lipoprotein yang terlibat dalam metabolisme lemak tubuh. PPARA diekspresikan dengan kadar yang tinggi pada jaringan dengan kadar beta oksidasi asam lemak yang tinggi, juga meregulasi gen target yang terlibat dalam transportasi dan oksidasi asam lemak seperti endotel vaskuler, hati, ginjal, otot rangka, dan jaringan adipose, untuk mengontrol pelepasan, transport, dan ambilan asam lemak. Pada ekspresi normal, induksi PPARA memicu transkripsi gen target yang berperan pada metabolisme *fatty acid* (FA) dengan peningkatan HDL-C, melalui

peningkatan transkripsi dari ApoA-I dan ApoA-II di hati, meningkatkan *cholesterol efflux* dari sel endotel vaskuler dengan mengaktifasi *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* (ABC-1) sehingga dapat dibawa oleh HDL *nascent*. Pada saat yang bersamaan, ekspresi PPARA menginduksi ekspresi lipoprotein lipase, yang melepaskan FA dari trigliserida, meningkatkan oksidasi FA dan memblok ApoC-III, suatu inhibitor LPL sehingga menurunkan sintesis trigliserida dan menurunkan kadar trigliserida dan asam lemak bebas/*free fatty acid* (FFA) dalam plasma. Ekspresi PPARA juga memainkan peran dalam membatasi respon inflamasi sel vaskular melalui penghambatan ekspresi molekul adhesi dan membatasi mediator inflamasi awal seperti NF-kB dan ekspresi sitokin proinflamasi lain, sehingga pada ekspresi normalnya PPARA memiliki efek atheroprotektif (Robitaille *et al.*, 2004; Desvergne, 2015).

Polimorfisme PPARA (rs 1800206) dianggap berhubungan dengan terjadinya dislipidemia atherogenik dan kemungkinan risiko ini meningkat pada penderita obesitas sentral. Pada polimorfisme PPARA, induksi oleh PPARA terganggu, menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi ApoC-III sehingga memicu disregulasi metabolik dimana aktifitas LPL hati berkurang sedangkan LPL jaringan adipose aktifitasnya meningkat. Keadaan ini menyebabkan terjadinya hipertrigliseridemia dan penurunan aktifitas Apo A-I dan Apo A-II sehingga pembentukan HDL-C menurun. Peningkatan trigliserida juga menyebabkan pembentukan HDL-C yang kaya trigliserid yang merupakan substrat yang mudah dihancurkan oleh

enzim hepatic lipase sehingga ikut menurunkan kadar HDL-C (Schoonjans *et al.*, 1996b; Vohl *et al.*, 2000; Tai *et al.*, 2002).

Genotipe PPARA L162V berhubungan dengan variasi profil lipid darah. Penelitian terdahulu melaporkan adanya mutasi pada gen yang mengkode PPARA pada rs 1800206, yang menghasilkan substitusi valin dengan leusin pada kodon 162 (Vohl *et al.*, 2000). Prevalensi carrier PPARA L162V atau carrier allele G dapat meningkatkan obesitas sentral, hipertrigliseridemia. Pada penelitian Quebec, allele ini meningkatkan risiko berkembangnya sindrom metabolik, hipertrigliseridemia dan kadar HDL-C yang rendah (Robitaille *et al.*, 2004). Pada populasi Prancis Kanada, PPARA 162L, mutasi V berhubungan dengan LDL-C plasma yang lebih tinggi sebanding dengan tingginya kadar *apolipoprotein-B* (Apo-B) (Vohl *et al.*, 2000; Tai *et al.*, 2002). Pada penelitian Framingham Offspring dan juga penelitian lain ditemukan bahwa polimorfisme PPARA L162V allele G berhubungan dengan peningkatan trigliserida-C, LDL-C dan ApoB (Flavell *et al.*; 2001, Lacquement *et al.*, 2000; Tai *et al.*, 2002). Penelitian Tai menunjukkan polimorfisme PPARA L162V berhubungan dengan polimorfisme C3238G pada gen Apo CIII yang memodulasi kadar lipoprotein plasma kaya trigliserida (VLDL) dan menurunkan kadar HDL-C (Tai *et al.*, 2002). Pada populasi Lithuania dewasa, ditemukan ada hubungan antara genotype PPARA dengan level lipid. Pada pria, PPARA genotype CG (rs 1800206) berhubungan dengan profile lipid atherogenik, carrier ini memiliki OR yang lebih tinggi dari peningkatan trigliserida dibandingkan genotype CC. Pada penelitian Smalinskiene ditemukan

PPARA genotif CG berhubungan dengan peningkatan level trigliseride hanya pada pria (Smalinskiene *et al*, 2013). Penelitian polimorfisme gen PPARA (rs1800206) pada populasi di Indonesia khususnya Lampung belum pernah dilakukan.

Pemahaman yang lebih baik tentang pengaruh genetik yang mendasari dislipidemia aterogenik khususnya SNP PPARA L162V (rs1800206), dimana gen PPARA (rs 1800206) menjadi salah satu gen yang sering dijadikan target terapi pada dislipidemia dapat memberikan petunjuk intervensi yang lebih baik untuk mengurangi risiko komorbiditas yang berhubungan dengan dislipidemia aterogenik pada individu obesitas sentral.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah penelitian, dapat dibuat perumusan masalah sebagai berikut:

- 1.2.1. Apakah ada dislipidemia aterogenik pada pasien obesitas sentral?
- 1.2.2. Apakah ada polimorfisme gen PPARA (rs 1800206) pada pasien obesitas sentral?
- 1.2.3. Apakah ada hubungan antara polimorfisme gen PPARA (rs 1800206) dengan dislipidemia aterogenik pada pasien obesitas sentral?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji hubungan antara polimorfisme gen PPARA (rs 1800206) dengan dislipidemia aterogenik pada pasien obesitas sentral.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui dislipidemia atherogenik pada obesitas sentral

1.3.2.2. Mengetahui polimorfisme gen PPARA (rs 1800206) pada pasien obesitas sentral.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi data dasar tentang polimorfisme gen PPARA (rs 1800206) serta hubungannya dengan komplikasi dislipidemia atherogenik pada pasien dengan obesitas sentral.

1.4.2 Bagi Praktisi Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan memberi manfaat berupa referensi dalam manajemen (promotif dan preventif) bagi pasien obesitas sentral dan mencegah komplikasinya.

